

**А.Ф.Попов, В.А. Матвеев,
С.П. Баркун**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

Поликлиника со стационаром при Посольстве России в Гвинейской Республике.
Витебский государственный
медицинский институт.

Обследовано 200 больных, 58 из которых принимали хлорокин, 64 - комбинацию кининакса и фансидара парентерально, 30 - кининакс и фансидар, 19 - галофантрин и 29 - лариам внутрь. Установлено наличие химиорезистентности почти на все использованные нами противомаларийные препараты, но чаще всего она наблюдалась при лечении хлорокином (8,6%). Выявлено, что сочетанное применение тетрациклина, кининакса и фансидара показано при наличии у больных малярией деарейного синдрома трахеобронхита. Назначение галофантрина и лариама показано при лечении легких форм малярии. После перенесенной тропической малярии целесообразно назначать противорецидивную терапию одним из противомаларийных препаратов в течение 2-х месяцев, что значительно сокращает частоту рецидивирующего течения заболевания. Наиболее эффективным превентивным противомаларийным препаратом является лариам.

До настоящего времени малярия остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний на земном шаре. Тенденции к снижению заболеваемости и смертности не наблюдается [1,2,3]. В большинстве стран противомаларийные препараты имеются в свободной продаже, однако, продажа одного и того же лекарственного средства под разными фирменными наименованиями может вызвать значительную путаницу при приобретении. Поэтому чрезвычайно важно помнить, что

в применении противомаларийных препаратов является обычным делом.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности современных химиопрепаратов при лечении и профилактике тропической малярии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнительное изучение эффективности лечения пяти групп госпитализированных больных, принимавших хлорокин и комбинацию кининакса с фансидаром внутрь и парентерально, а также галофантрин и лариам у амбулаторных больных. Для исследования были отобраны те больные, которые не принимали до поступления в стационар специфических препаратов.

Обследовано 200 больных, 58 из которых принимали хлорокин (1 группа), 64 - комбинацию кининакса и фансидара парентерально (2 группа) и 30 - кининакс и фансидар внутрь (3 группа) и две группы амбулаторных больных, 19 из которых принимали галофантрин (4 группа) и 29 - лариам (5 группа). В 1-й группе было 6 женщин и 52 мужчин в возрасте от 25 до 60 лет; 2-я группа включала 7 женщин и 57 мужчин в возрасте от 20 до 62 лет и 3-я группа состояла из 3 женщин и 27 мужчин в возрасте от 27 до 59 лет. В 4 группу вошли 17 мужчин и 2 женщины в возрасте от 24 до 46 лет, 5 группа состояла из 26 мужчин и 3 женщин в возрасте от 27 до 49 лет.

В 1-ой группе с легкой формой тропической малярии было 8 больных, средней тяжести - 46 и тяжелой - 4; во 2-ой - с легкой формой - 8, средней тяжести - 50 и 6 с тяжелым течением заболевания. 3-я группа включала 5 больных с легкой формой болезни, 24 - среднетяжелой и 1 - с тяжелой. В 4 группе с легкой формой тропической малярии было 16 больных и 3 - со средней тяжестью заболевания. В 5 группе легкая форма болезни была у 22 из 29 больных, а остальные 7 - со среднетяжелым течением болезни. Больные всех пяти групп были сопоставимы по возрасту, полу

и степени тяжести заболевания.

Учитывая высокую частоту рецидивирующего течения тропической малярии, проведено сравнительное изучение непрерывной химиопрофилактики малярии хлорокином и лариамом.

Дозирование химиопрепаратов проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1993). Применяли стандартные схемы приема хлорокина, кинимакса и фансидара. Дополнительно назначали тетрациклин по 0,5 г четыре раза в сутки при тяжелом течении малярии, либо при наложении диарейного синдрома, катаральных явлений дыхательных путей. Этиотропную терапию во всех группах чаще всего начинали через $2,5 \pm 0,2$ дня от начала заболевания и прекращали после исчезновения паразитемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-ой группе 3 из 58 больных в связи с многократной рвотой получали хлорокин парентерально (внутривенно и внутримышечно) в течение 1-2 суток. После прекращения рвоты и улучшения самочувствия больных переводили на пероральный прием препаратов. Переносимость хлорокина была удовлетворительной.

У 2 из 58 больных при пероральном приеме натошак была тошнота и рвота. У 3 пациентов, получавших хлорокин, была

ем, поскольку это могло быть проявлением основного заболевания.

Переносимость комбинации кинимакса с фансидаром также была удовлетворительной. При парентеральном введении препаратов отмечались шум в ушах и снижение остроты слуха у 6 из 64 больных. У 3 из 64 больных после первых введений кинимакса и фансидара возникли анорексия, тошнота и рвота, однако их нельзя было дифференцировать от симптомов малярии. У 1 больного наблюдался аллергический дерматит, у одного больного отмечался тремор пальцев рук.

У 6 из 30 больных во время приема кинимакса внутрь отмечались боли в эпигастрии, тошнота, а у 3 больных была рвота. У 2 больных из 30 при пероральном приеме наблюдалась бессонница, а у 1 - сон сопровождался галлюцинаторными сновидениями.

Для оценки эффективности и переносимости изучаемых препаратов, помимо ежедневного клинического исследования и изучения паразитемии, у больных определяли клинический анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, гематокрит, общий анализ мочи, билирубин крови, активность аланиновой трансаминазы.

Существенной динамики лабораторных показателей на фоне проводимой этиотропной терапии у больных трех групп не отмечено. Статистически значимых разли-

Таблица 1. Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией хлорокином (1 группа), комбинацией кинимакса и фансидара парентерально (2 группа) и внутрь (3 группа).

Сроки прекращения лечения, (дни)	1 группа	2 группа	3 группа
Лихорадка	$3,9 \pm 0,2$ $P1-2 < 0,001$	$2,86 \pm 0,2$ $P2-3 < 0,02$	$3,42 \pm 0,1$ $P1-3 < 0,05$
Паразитемия	$4,2 \pm 0,2$ $P1-2 < 0,001$	$3,06 \pm 0,21$ $P2-3 < 0,01$	$3,7 \pm 0,11$ $P1-3 < 0,05$

P1-2 - сравнение соответствующих показателей 1 и 2 групп;

P2-3 - сравнение показателей больных 2 и 3 групп;

P1-3 - сравнение показателей больных 1 и 3 групп.

головная боль. Последнее нельзя с полной уверенностью считать побочным явлени-

ем лабораторных показателей между изучаемыми группами больных не было. Эф-

эффективность химиотерапии оценивали по клиническим и паразитологическим критериям, главным образом, на основании длительности лихорадки и паразитемии. Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией хлорокином (1 группа), комбинацией кининакса и фансидара парентерально (2 группа) и внутрь (3 группа) отражены в таблице 1.

Из таблицы следует, что при комбинированной приеме кининакса и фансидара внутрь и парентерально значительно раньше происходила нормализация температуры и исчезновение паразитов в крови, чем при лечении хлорокином. Таблица 1 также демонстрирует, что эффективность при парентеральном введении кининакса и фансидара оказалась выше, чем при пероральном приеме. Из таблицы видно, что сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии у больных всех трех групп было одновременным. Так, в 1-ой группе длительность лихорадки была $3,9 \pm 0,2$ дня, а паразитемии $4,2 \pm 0,2$ дня, $P > 0,5$; во второй группе соответственно, $2,86 \pm 0,2$ дня против $3,06 \pm 0,2$ дня, $P > 0,5$; в 3-й - $3,42 \pm 0,1$ дня против $3,7 \pm 0,11$ дня, $P > 0,05$.

Рецидивы заболевания при лечении хлорокином были у 5 из 58 больных (8,6%), а при лечении кининаксом в сочетании с фансидаром - у 1 из 94 больных (1,06%). Согласно рекомендациям ВОЗ (1993), случаи клинического и паразитологического рецидива относят к I степени устойчивости (R1) *pl.falciparum* к химиопрепаратам.

При устойчивости II степени (R2) паразитемия снижается, но паразиты поддаются обнаружению. Мы наблюдали 1 случай устойчивости II степени (R2) у больной Д., 46 лет, история болезни №43 (1992). В данном случае заражение произошло в Нигерии, а клиника малярии началась на борту теплохода на переходе к Гвинее и больная в течение 7 дней вынужденно принимала хлорокин из-за отсутствия других противомаларийных препаратов.

При устойчивости III степени (R3) после приема препаратов уровень паразитемии не снижается. Случаев устойчивости

III степени (R3) мы не наблюдали.

У 26 больных наряду с парентеральным введением кининакса и фансидара назначали тетрациклин внутрь в дозе 2,0 г в сутки. Назначение было обусловлено, как правило, наличием у больных диарейного синдрома, катаральных явлений дыхательных путей, хронических воспалительных заболеваний, либо тяжелым течением болезни.

Указанная группа больных состояла из 24 мужчин и 2 женщин в возрасте от 28 до 54 лет. Больных с легкой формой заболевания было 6, средней тяжести - 11, тяжелой - 9 из 26.

Переносимость комбинации из трех химиопрепаратов была удовлетворительной. У 2 из 26 больных отмечались шум в ушах. У 1 больного из 26 после первичного приема тетрациклина была тошнота и однократно рвота, однако в последующие приемы препарата указанные симптомы не повторялись. Назначение тетрациклина сокращало продолжительность диареи до 1-х суток, быстро купировало симптомы трахеобронхита.

Вместе с тем продолжительность лихорадки и паразитемии не отличались от аналогичных показателей группы больных, получавших парентерально только кининакс и фансидар. Так, длительность лихорадочного периода у больных получавших тетрациклин в комбинации с кининаксом и фансидаром (1а группа) составила $2,52 \pm 0,3$ дня против $2,86 \pm 0,2$ дня не принимавших тетрациклин (2 группа), $P > 0,2$. Продолжительность паразитемии в 1а группе больных была $3,04 \pm 0,25$ дня против $3,06 \pm 0,21$ дня во 2 группе, $P > 0,5$. Рецидивов в группе больных, получавших тетрациклин в сочетании с кининаксом и фансидаром, не наблюдалось.

Таким образом, назначение тетрациклина в комбинации с кининаксом и фансидаром сокращало продолжительность диарейного и катаральных синдромов, предотвращало развитие рецидива заболевания, но не влияло на сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности лечения двух групп амбулаторных больных, получавших га-

лофантрин (халфан) и лариам (мефлокин). До начала лечения указанными препаратами этиотропных медикаментов других групп больные не получали.

Переносимость препаратов была удовлетворительной. У 1 больного из 19 после приема галофантрина развилась диарея, у 1 - кожный зуд. После приема лариама у 6 из 29 больных наблюдалось нарушение устойчивости, появилась шаткость походки. Указанные симптомы проходили через 1-2 суток.

Этиотропная терапия в обеих группах начиналась через $1,4 \pm 0,2$ дня от начала заболевания.

Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией галофантрином (4 группа) и лариамом (5 группа) отражены в таблице 2. Из таблицы следует, что статистически значимых различий в сроках исчезновения паразитемии и нормализации температуры у больных, получавших галофантрин и лариам, выявлено не было.

Рецидив наблюдался у 1 из 19 больных 4 группы (5,2%), что потребовало назначение кининакса внутрь в сочетании с фансидаром. После второго курса лечения ре-

риамом в большей по численности группе больных свидетельствует о его более высокой эффективности в сравнении с галофантрином, отсутствии химиорезистентности к нему.

Учитывая высокую частоту рецидивирующего течения тропической малярии, мы назначали с целью профилактики развития рецидива после перенесенного заболевания прием одного из противомалярийных препаратов в течение 2-х месяцев. Прием лекарственных средств производился один раз в 7 дней. Использовали хлорокин (0,5 г) и лариам (0,25 г). При этом частота рецидивирующего течения у этих пациентов уменьшилась в 2 раза по сравнению с группой больных, не получавших противорецидивного лечения. Так, в группе не получавших химиопрофилактику, рецидивы зарегистрированы у 11 из 102 больных (11,2%), а в группе принимавших противорецидивное лечение - у 3 из 54 (5,5%). Рецидивы регистрировались только в группе лиц получавших хлорокин.

Наряду с этиотропным лечением больные получали патогенетическую терапию, характер и интенсивность которой определялись степенью тяжести тропической ма-

Таблица 2. Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией галофантрином (4 группа) и лариамом (5 группа)

Сроки прекращения лечения, (дни)	4 группа	5 группа	Статистический показатель, Р
Лихорадка	$2,63 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,36$	$> 0,5$
Паразитемия	$4,67 \pm 1,1$	$3,54 \pm 0,72$	$> 0,2$

цидивов не было. Во 5 группе больных рецидивов не отмечалось. Отсутствие парентеральных форм галофантрина и лариама вызывает существенное ограничение в приеме указанных химиопрепаратов при лечении тяжелых форм тропической малярии. Поэтому назначение этих противомалярийных средств показано больным с легкой формой болезни.

Отсутствие рецидивов при лечении ла-

лярии и видом осложнений. Патогенетическая терапия была направлена на снижение интоксикации, уменьшение проницаемости сосудистой стенки, устранение церебрального отека, метаболического ацидоза, гиперазотемии, поддержание диуреза. Объем вводимой в организм больного жидкости соответствовал количеству выделяемой мочи. По показаниям назначали сердечно-сосудистые средства, антигис-

таминные и жаропонижающие препараты. При лечении гемоглинурийной лихорадки отменяли кинимакс и назначали хлорокин, так как рецидив малярии может привести к рецидиву гемоглинурии. Для прекращения гемолиза назначали кортикостероиды, а также растворы глюкозы, хлорида натрия внутривенно, сердечно-сосудистые и диуретические средства. Лечение инфекционно-токсического шока включало комплекс противошоковых средств (кортикостероиды, кордиамин, норадреналин, сердечные гликозиды, глюконат кальция, дезинтоксикационные растворы, диуретики).

Длительное пребывание значительного количества граждан СНГ в голо- и гиперэндемичных регионах Гвинеи в отдалении от медицинских центров, диктовало необходимость проводить непрерывную химиопрофилактику малярии.

Нами проведено сравнительное изучение непрерывной химиопрофилактики малярии хлорокином и лариамом. Хлорокин назначали один раз в неделю в дозе 0,5 г. Химиопрофилактику хлорокином получали 107 человек, из них у 13 развилась тропическая малярия (12,1%). 8 из 13 заболевших хлорокин принимали регулярно, а остальные 5 прерывали прием препарата. Продолжительность химиопрофилактики в этой группе составила в среднем 1 год. Побочных эффектов от приема хлорокина не было.

34 человека в качестве химиопрофилактики получали лариам в дозе 0,25 г один раз в 7 дней. Только 2 из 34 отмечали после приема лариама в течение первых суток шаткость походки и снижение устойчивости. Продолжительность приема лариама в этой группе составила 10 месяцев. Случаев заболевания малярией не наблюдалось.

Таким образом, представленные выше материалы демонстрируют многообразие вариантов лечения и химиопрофилактики тропической малярии. При этом установлено наличие химиорезистентности почти на все использованные нами противомалярийные препараты. Чаще всего устойчивость R1 наблюдалась при лечении тропической малярии хлорокином (8,6%). Реже

химиорезистентность R1 встречалась при применении галофантрина (5,2%), а также кинимакса в сочетании с фансидаром (1,06%). Наблюдался также случай устойчивости R2 при использовании хлорокина. При этом установлено, что парентеральное введение кинимакса и фансидара приводит быстрее к нормализации температуры и исчезновению паразитемии, чем их пероральный прием.

Сочетанное применение тетрациклина, кинимакса и фансидара показано при наличии у больных диарейного синдрома, трахеобронхита, либо хронических воспалительных заболеваний, поскольку тропическая малярия может привести к их обострению. Вместе с тем, тетрациклин не влияет на продолжительность лихорадки и паразитемии, но предотвращает развитие рецидивов.

Назначение галофантрина и лариама показано при легких формах малярии. При этом предпочтение следует отдавать лариаму.

После перенесенной тропической малярии целесообразно назначать противорецидивную терапию одним из противомалярийных препаратов в течение 2-х месяцев, что значительно сокращает частоту рецидивирующего течения.

На фоне непрерывной химиопрофилактики хлорокином у 12,1% граждан СНГ развилась тропическая малярия. Наиболее эффективным превентивным противомалярийным препаратом является лариам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилкин Б.К., Малинина Н.П., Лиенко Б.П., Баркун С.П. Клинические проявления тропической малярии у местных жителей и европейцев в Гвинейской Республике.// Тер.архив.-1992.- ПН -С.29-31.
2. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия,- М., 1983.
3. Попов А.Ф., Баркун С.п., Сачек С.М., Шнейдер В.П. Тропическая малярия у граждан СНГ в Гвинейской Республике / Сб. научных трудов IV съезда врачей - инфекционистов РБ. Витебск-1997.

4. Попов А.Ф., Баркун СП., Попова Н.И., Сачек М.М. Особенности течения тропической малярии у детей европейцев в Гвинейской Республике / Сб.научных трудов II съезда врачей - инфекционистов РБ - Витебск.- 1997.

5. Popov A. et al. Comparison Study of Plasmodium falciparum malaria in immune and nonimmune Patients in Gvinea/ XIV-th international Congress for Tropical Medicine and Malaria Nagasaki, Japan, 1996.

SUMMARY

A.F.Popov, V.A. Matveev, S.P.Barkun

CHEMOPREPARATIONS IN TROPICAL

MALARIA TREATMENT and PROPHYLAXIS

200 patients were observed, 58 of them given chlorguinine, 64 - guinimax and phansidar in combination parenterally; 30 - guinimax and phansidar, 19 - galofantrin and 29 lariam internally. The presence of chemoresistance to almost all antimalaria preparations used was established but most often observed to chlorguinine treatment (8,6%). The combinet usage of tetrochikline, guinimax and pajhansidar was revealed to be indicated in mild forms of malaria treatment. After tropical malaria antirecurrence therapy with one of the antimalaria preparations during 2 monts is advisable, it decreases the frequency of recurrence considerably. The most effective preventive antimalaria preparation is considered to be lariam.